Santé Canada Health Canada

Votre santé et votrè sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Document de principes SPN2018-02

Cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé

(also available in English)

Le 17 avril 2018

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607-D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca

Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 2368-187X (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-13/2018-2F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2018

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

1.0 Sommaire 1
2.0 Introduction 1
3.0 Méthodes d'évaluation des risques cumulatifs 3
3.1 Méthode de l'indice de danger 4
3.2 Méthode de la marge d'exposition 5
3.3 Méthode du facteur de puissance relative 6
3.4 Rapport cumulatif maximal 7
4.0 Éléments pris en compte dans la définition des groupes ayant un mécanisme commun . 8
4.1 Regroupement préliminaire 9
4.2 Affinement du groupe 10
5.0 Facteurs pris en compte dans la détermination de l'exposition cumulative 11
6.0 Cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé 11
6.1 Évaluation des dangers 12
6.2 Évaluation de l'exposition 13
6.3 Caractérisation des risques 14
7.0 Incertitudes et difficultés 14
8.0 Conclusions 15
Annexe I Cadre de l'OMS et du PISSC concernant l'évaluation des risques liés à l'exposition combinée à plusieurs substances chimiques (adaptation de l'ouvrage de M.E. Meek et coll. [2011], *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60 : S1-S14) 17
Annexe II Réponse aux commentaires 19
Annexe III Diagramme du processus d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé 35
Références 37
Glossaire 39
Liste des abréviations 43

1.0 Sommaire

Le présent document décrit le cadre et la méthodologie que l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada va suivre afin d'évaluer les effets cumulatifs que présentent pour la santé les pesticides ayant un mécanisme de toxicité commun. Il remplace le *Document de principes : Guide pour identifier les pesticides qui ont un mécanisme de toxicité commun afin d'évaluer les risques pour la santé* (SPN2001-01) publié par Santé Canada en 2001. Le document s'appuie aussi sur la réponse de Santé Canada au rapport de la Commissaire à l'environnement et au développement durable paru en 2015 concernant la sécurité des pesticides, dans laquelle l'ARLA avait indiqué son intention d'établir une méthodologie d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé pendant l'exercice 2017-2018[1]. Le cadre d'évaluation reprend des approches utilisées par d'autres organismes de réglementation des substances chimiques, et il expose des méthodes d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé. Enfin, il présente une démarche progressive pour identifier les pesticides qui appartiennent à un groupe ayant un mécanisme de toxicité commun; cette démarche comprend des critères initiaux de classement et des considérations relatives à l'établissement de ces groupes au mécanisme commun. Un cadre progressif souple concernant l'évaluation des volets exposition et dangers est aussi présenté afin de faciliter encore plus l'affinement des paramètres dans la mesure nécessaire pour l'évaluation des risques cumulatifs. Bien que le présent document vise à résumer les éléments de la caractérisation des risques cumulatifs pour la santé, il aborde aussi quelques-unes des incertitudes et des difficultés liées à l'ensemble des méthodes d'évaluation des effets cumulatifs.

En mars 2017, l'ARLA a publié un cadre d'évaluation des risques cumulatifs liés aux pesticides (Projet de directive PRO2017-01). Durant la période de consultation sur le PRO2017-01, l'Agence a reçu un certain nombre de commentaires qui sont résumés, accompagnés des réponses de l'ARLA, à l'annexe II du présent document. Les commentaires reçus ont également entraîné des modifications au projet de directive, sur lequel repose le présent document de principes.

2.0 Introduction

Pour les besoins de la présente politique, l'évaluation des risques cumulatifs vise à déterminer les risques liés à l'exposition concomitante à deux ou plusieurs pesticides[2] provoquant un ou plusieurs effets toxiques communs par la même, ou essentiellement la même, séquence d'évènements biochimiques (c'est-à-dire qui ont un mécanisme de toxicité commun). On évalue les voies d'exposition (orale, cutanée et par inhalation) et les milieux d'exposition (par exemple, aliments, eau potable, milieu résidentiel) des pesticides ayant un mécanisme de toxicité commun pour déterminer le potentiel d'effets cumulatifs d'après la probabilité d'exposition simultanée à plusieurs de ces pesticides.

---

1 http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pest/part/protect-proteger/pesticide-safety-securite-pesticide/index-fra.php

2 Dans le contexte du présent document, le terme « pesticide » renvoie aux produits chimiques classiques et non classiques ainsi qu'aux antimicrobiens, y compris leurs métabolites. Le terme « produit chimique » est utilisé dans les sections de nature plus générique de ce document.

L'évaluation des risques cumulatifs est destinée à explorer la probabilité qu'une faible exposition à de nombreux pesticides causant des effets toxiques communs par le même mécanisme entraîne le même effet nocif pour la santé qu'une exposition plus élevée à l'un de ces pesticides pris individuellement.

La prise en compte des effets cumulatifs des pesticides, requis en vertu de la modernisation de la réglementation canadienne sur les pesticides, repose sur l'application d'une démarche scientifique moderne. Plus précisément, les articles 7, 11 et 19 de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA, 2006) prescrivent de considérer « les renseignements disponibles sur [...] les effets cumulatifs du produit antiparasitaire et d'autres produits antiparasitaires ayant un mécanisme de toxicité commun » dans l'évaluation des risques d'un pesticide pour la santé. Aux termes de cette loi, une évaluation des risques cumulatifs doit être réalisée dans le cadre d'une nouvelle évaluation ou d'une réévaluation ainsi que pour la fixation de limites maximales de résidus (LMR). Ces évaluations peuvent donner lieu à une évaluation qualitative ou quantitative des risques cumulatifs ou à une décision selon laquelle une évaluation des risques cumulatifs n'est pas nécessaire. Par exemple, les situations qui ne sont associées à aucun mécanisme commun de toxicité ni à aucune exposition concomitante n'exigeraient pas une évaluation des risques cumulatifs. Dans certains groupes scientifiques, une exposition à plusieurs substances chimiques par plusieurs voies et milieux est appelée une exposition combinée plutôt qu'une exposition cumulative; cependant, la terminologie employée dans le présent document correspond à celle utilisée dans la LPA pour l'évaluation des pesticides. La présente politique ne s'étend pas aux mélanges de pesticides susceptibles d'entraîner des effets cumulatifs par des mécanismes de toxicité différents; il importe néanmoins de souligner qu'il s'agit d'un secteur d'intérêt pour les organismes de réglementation internationaux qui est surveillé de près par l'ARLA.

Une évaluation des effets cumulatifs que présentent les pesticides pour la santé humaine est différente d'une évaluation globale qui aborde les risques en fonction de l'exposition (non professionnelle) à un seul pesticide par toutes les voies et tous les milieux pertinents. Les évaluations globales, qui sont réalisées dans le cadre de l'examen de tout pesticide faisant l'objet d'une demande d'homologation ou de réévaluation, sont appuyées par des politiques (Santé Canada, 2003). L'évaluation des risques globaux est comparable à l'évaluation des risques cumulatifs parce qu'elle cible principalement les sources d'exposition non professionnelles; cependant, l'évaluation des risques cumulatifs tient compte de l'exposition à plusieurs pesticides.

Il est essentiel de mettre à jour les évaluations de la toxicité et de l'exposition des pesticides individuels avant de passer à la tâche complexe que sera l'évaluation de leurs effets cumulatifs. Par conséquent, l'évaluation des risques cumulatifs est entreprise lorsque les évaluations de la toxicité et de l'exposition sont accessibles pour tous les pesticides appartenant à un groupe ayant un mécanisme commun, c'est-à-dire à la suite de l'examen d'un nouveau principe actif ou d'une nouvelle utilisation importante d'un principe actif déjà homologué, ou encore au terme d'une réévaluation. Jusqu'à ce jour, les évaluations des risques cumulatifs ont surtout été réalisées par le biais du Programme de réévaluation de l'ARLA. Bien que ce document porte principalement sur la méthodologie scientifique, certains commentaires reçus au sujet du document PRO2017-01 concernent également des questions de processus. À cet effet, une carte des processus a été

ajoutée à l'annexe III du présent document et est présentée plus en détail dans la section des réponses apportées par l'ARLA aux commentaires reçus. La carte des processus décrit les voies à suivre pour l'évaluation des risques cumulatifs, les points de décision où l'on détermine si une évaluation des risques cumulatifs pour la santé est nécessaire ainsi que les possibilités de consultation sur les décisions rendues à cet égard.

Le présent document décrit un cadre destiné à faciliter l'évaluation des risques cumulatifs que présentent pour la santé les pesticides ayant un mécanisme de toxicité commun. Le cadre n'a aucune valeur normative : il a été conçu comme un guide à l'intention des personnes devant évaluer les risques cumulatifs pour la santé et comme un moyen de communiquer les pratiques actuelles aux parties intéressées. Le document présente des méthodes générales pour l'évaluation des risques cumulatifs, des points à considérer pour déterminer quels pesticides appartiennent à un groupe ayant un mécanisme commun, une démarche progressive prévoyant des niveaux croissants d'affinement des dangers et des expositions, des éléments de caractérisation des risques et une analyse des incertitudes et des défis. Le cadre s'appuie sur les travaux réalisés par d'autres programmes de Santé Canada, par des partenaires de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) comme l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis et par des organisations internationales réglementaires et scientifiques.

L'ARLA suit attentivement les méthodes conçues à l'étranger ainsi que les évaluations des risques cumulatifs ayant un intérêt particulier à l'échelle internationale afin de déterminer leur pertinence à la situation canadienne. Elle s'attend à ce que l'harmonisation du cadre et de la méthodologie avec les démarches des autres organismes de réglementation lui permette d'utiliser les évaluations des risques cumulatifs réalisées par ces organismes, en tout ou en partie, pourvu qu'elles s'appliquent au contexte canadien.

3.0 Méthodes d'évaluation des risques cumulatifs

Pour évaluer les risques liés à des pesticides ayant un mécanisme de toxicité commun, il n'est pas nécessaire de comprendre parfaitement la séquence d'évènements moléculaires requise pour produire un résultat biologique donné. Il est plus important de comprendre les principaux évènements cytologiques et biochimiques qui font suite à une interaction chimique. En ce sens, le concept de mode d'action, souvent utilisé dans l'évaluation des risques de cancer et généralement considéré comme nécessitant une description moins détaillée des évènements qu'à l'échelle moléculaire, est applicable. Plus récemment, le terme « voie menant à des effets nocifs » a été utilisé pour associer un ou plusieurs évènements moléculaires déclencheurs à des degrés progressifs d'organisation biologique à l'échelle de l'individu ou de la population. Le mécanisme de toxicité, le mode d'action et la voie menant à des effets nocifs sont tous des concepts semblables qui servent à déterminer les principaux évènements définissant un groupe ayant un mécanisme commun.

Pour qu'un effet cumulatif survienne, il doit y avoir une exposition simultanée à plusieurs substances chimiques. Une fois combinées, les substances chimiques peuvent agir de trois façons : indépendamment, par interaction ou par additivité. Les substances chimiques qui agissent indépendamment le font par des modes d'action différents; elles sont appelées mélanges complexes.

En raison de leur nature, les substances chimiques à action indépendante ne font l'objet d'aucune évaluation des risques cumulatifs, conformément à la réglementation en vigueur sur les pesticides.

Les interactions englobent les actions synergiques et antagonistes de plusieurs substances chimiques combinées. Du point de vue de la santé publique, les interactions synergiques sont préoccupantes, car l'hypothèse d'additivité par défaut peut entraîner une sous-estimation du risque; cela dit, les interactions synergiques sont plutôt rares. L'analyse des données indique que l'importance des sous-estimations est relativement faible (Commission européenne, 2009 et 2012).

Les substances chimiques dont le mode d'action est le même, appelées mélanges simples lorsqu'elles sont combinées, peuvent être caractérisées comme ayant un comportement additif. Le concept d'addition des doses ou des concentrations suppose l'absence d'interaction chimique, mais tient compte du fait que l'action combinée sera plus grande que la somme des actions individuelles de chaque substance chimique. Pour les besoins de l'évaluation des risques cumulatifs, tels que décrits dans le présent document, une action additive est l'hypothèse par défaut utilisée par la plupart des organismes de réglementation (EPA, 2002; EFSA, 2008).

Les méthodes les plus courantes d'addition des doses ou des concentrations sont celles de l'indice de danger, de la marge d'exposition et du facteur de puissance relative. Ces méthodes sont décrites en détail ci-dessous. L'ARLA choisit une méthode d'évaluation des risques cumulatifs en grande partie selon le contexte de l'évaluation, des données disponibles et du degré d'affinement nécessaire. Rien n'empêche d'utiliser une autre méthode, mais celle-ci doit être scientifiquement défendable, bien documentée et communiquée de façon transparente. Le rapport cumulatif maximal est aussi décrit dans le présent document comme moyen de déterminer l'importance relative de la toxicité cumulative comparativement à celle d'une substance chimique en particulier dans le groupe ayant un mécanisme commun.

3.1 Méthode de l'indice de danger

La méthode de l'indice de danger est une démarche simple et souple qui consiste à additionner les quotients de risque (QR) individuels de chaque substance chimique faisant partie d'un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs. Le QR est le rapport entre l'exposition à une substance chimique individuelle et sa valeur de référence. La valeur de référence correspond au quotient du point de départ, c'est-à-dire la dose sans effet nocif observé (DSENO), la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) ou la limite inférieure de confiance de la dose de référence (LICDR) par le facteur d'évaluation global (c'est-à-dire le produit des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA). Le facteur prescrit par la LPA est une marge de sécurité exigée par la Loi qui est destinée à conférer une protection particulière aux nourrissons et aux enfants (Santé Canada, 2008). Un indice de danger supérieur à 1 indique un risque potentiel pour la santé. Il importe de souligner qu'en raison de l'accent mis sur l'effet commun, les points de départ utilisés dans une évaluation des risques cumulatifs peuvent différer de ceux utilisés dans l'évaluation.

$$\text{Quotient de risque} = \frac{\text{Exposition}}{\text{Valeur de référence}} \qquad \text{Valeur de référence} = \frac{\text{Point de départ}}{\text{Facteur d'évaluation global}}$$

$$\text{Indice de danger} = \frac{\text{Exposition}_1}{\text{Valeur de référence}_1} + \frac{\text{Exposition}_2}{\text{Valeur de référence}_2} \ldots + \ldots \frac{\text{Exposition}_n}{\text{Valeur de référence}_n}$$

Cette méthode permet d'appliquer des facteurs d'incertitude propres aux substances chimiques; il importe néanmoins de souligner que l'application de ces facteurs d'incertitude peut masquer l'activité relative des substances chimiques d'un groupe ayant un mécanisme commun et, du même coup, accroître l'incertitude globale du groupe en question.

3.2 Méthode de la marge d'exposition

La marge d'exposition (ME) d'une substance chimique est le rapport entre son point de départ et l'exposition à celles-ci. Pour vérifier le caractère adéquat d'une ME, on la compare à une ME cible correspondant aux limites (c'est-à-dire le produit des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA) associées à la substance chimique. La méthode de la marge d'exposition (ME_{totale}) consiste à calculer la moyenne harmonique des ME de chaque substance chimique d'un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs (voir l'équation ci-dessous). Cette méthode ne prend pas en considération les facteurs d'incertitude et les facteurs prescrits par la LPA associés à chaque évaluation : ce sont les facteurs d'incertitude et le facteur prescrit par la LPA associés au groupe ayant un mécanisme commun qui sont utilisées pour établir la ME cible du groupe. Le groupe de substances chimiques est considéré comme présentant un risque pour la santé si la ME_{totale} est inférieure à la ME cible ou au facteur d'évaluation global (c'est-à-dire le produit des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA).

$$ME = \frac{\text{Point de départ}}{\text{Exposition}}$$

$$ME_{totale} = \frac{1}{\frac{1}{ME_1} + \frac{1}{ME_2} \ldots + \ldots \frac{1}{ME_n}}$$

L'ARLA utilise cette méthode pour réaliser des évaluations globales de pesticides individuels. Bien que la méthode ne quantifie pas les facteurs d'incertitude ni le facteur prescrit par la LPA pour chaque substance chimique du groupe d'évaluation, elle reste une manière simple et souple d'évaluer les risques cumulatifs.

Lorsque les ME cibles sont différentes pour chacune des substances chimiques d'un groupe visé par l'évaluation des risques cumulatifs, il est possible d'utiliser la méthode de l'indice de danger global (IDG) pour évaluer le risque. Les ME sont calculées séparément et combinées ensuite au moyen de l'équation ci-dessous.

Cette méthode tient compte des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA dans le cas de chaque substance chimique du groupe évalué. Il y aurait un risque possible pour la santé si l'IDG était inférieur à un pour le groupe de substances chimiques.

$$IDG = \frac{\text{ME cible}_1}{ME_1} + \frac{\text{MEcible}_2}{ME_2} \ldots + \ldots \frac{\text{ME cible}_n}{ME_n}$$

3.3 Méthode du facteur de puissance relative

La méthode du facteur de puissance relative, plus complexe que les autres, est fondée sur l'observation d'effets semblables en lien avec des substances chimiques ayant un mécanisme d'action commun. Cette méthode consiste à choisir une substance chimique index dans un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs et à la comparer avec les autres substances du groupe. La substance index devrait faire l'objet d'une base de données solide et être représentative de l'ensemble des substances chimiques du groupe d'évaluation. Le facteur de puissance relative (FPR), ou facteur d'échelle est calculé en divisant le point de départ d'une mesure de l'effet de la substance chimique index, appelée dose efficace (DE), par le point de départ de la même mesure d'effet sur une substance chimique donnée. Par exemple, la dose efficace de la substance chimique index produisant une réponse de 10 % est comparée à la dose efficace de chaque substance chimique à l'essai dans le groupe d'évaluation produisant aussi une réponse de 10 %.

$$FPR_1 = \frac{DE_{index}}{DE_1}$$

Dans les cas où l'importance des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA est la même pour chaque substance chimique du groupe d'évaluation, cette valeur devrait être utilisée à titre de ME cible pour les expositions combinées (voir le tableau 1, exemple 1). Inversement, dans les cas où les facteurs d'incertitude varient d'une substance chimique à l'autre, on peut multiplier le facteur de puissance relative de chaque substance chimique par le facteur respectif pour obtenir un FPR ajusté (voir le tableau 1, exemple 2). Les facteurs utilisés pour ajuster le FPR ne devraient pas être comptés en double dans la ME cible pour les expositions combinées. Par exemple, dans l'exemple 2 du tableau 1, le facteur d'incertitude tenant compte de l'extrapolation interspécifique et du facteur prescrit par la LPA n'est pas le même pour les trois substances chimiques. On doit donc calculer un FPR ajusté pour chaque substance chimique en multipliant le FPR par le facteur d'incertitude tenant compte de l'extrapolation interspécifique et du facteur prescrit par la LPA pour chaque substance. Comme le facteur d'incertitude tenant compte de la variabilité intraspécifique est le même pour les trois substances chimiques (10) et qu'il n'a pas été utilisé pour calculer le FPR ajusté, il constitue le fondement de la ME cible pour les expositions combinées.

Une fois que le facteur de puissance relative (ajusté ou non) a été calculé pour chaque substance chimique, l'exposition aux substances peut être convertie en dose équivalente de la substance chimique index (en multipliant les estimations de l'exposition à une substance donnée par son FPR respectif) et comparée au point de départ de la substance chimique index et à la ME cible pour les expositions combinées.

Tableau 1 Exemples d'incorporation des facteurs d'incertitude dans la méthode du FPR

Substance chimique	FPR	FI_A	FI_H	Facteur prescrit par la LPA	FPR ajusté	ME cible
Exemple 1						
Substance chimique index A	1	10	10	1	-	100 ($FI_A \times FI_H \times$ LPA)
Substance chimique B	2,5	10	10	1	-	
Substance chimique C	0,4	10	10	1	-	
Exemple 2						
Substance chimique index X	1	10	10	1	10	10 (FI_H)
Substance chimique Y	3	3	10	1	9	
Substance chimique Z	0,01	10	10	3	0,3	

FI_A = facteur d'incertitude tenant compte de l'extrapolation interspécifique (de l'animal à l'humain)
FI_H = facteur d'incertitude tenant compte de la variabilité intraspécifique (chez l'humain)
Facteur prescrit par la LPA = marge de sécurité prescrite par la loi assurant la protection des nourrissons et des enfants (Santé Canada, 2008)

La méthode du FPR marque une amélioration dans la normalisation de la mesure des doses des substances chimiques d'un groupe d'évaluation, mais elle est largement dépendante de la qualité et de l'accessibilité des données toxicologiques appropriées. Bien qu'elle permette de prendre en compte l'activité et les incertitudes liées à chaque substance chimique, cette méthode a pour inconvénient de reposer sur l'hypothèse selon laquelle les courbes dose-réponse ont toutes une forme semblable. La méthode a été utilisée par l'EPA pour évaluer les risques cumulatifs de plusieurs classes de pesticides, comme les organophosphorés et les N-méthylcarbamates.

3.4 Rapport cumulatif maximal

Le rapport cumulatif maximal (RCM) est un outil qui peut servir dans l'évaluation cumulative pour déterminer les substances chimiques qui serviraient probablement à l'évaluation des risques (Price et coll., 2012). Il s'agit du rapport de l'indice de danger (ID) présenté par un groupe de substances chimiques (c'est-à-dire la somme des quotients de risque [QR] de chaque substance chimique du groupe) sur le quotient de risque maximal du groupe, où l'indice de danger sert à normaliser les expositions entre les substances chimiques.

$$RCM = \frac{ID}{QR\ maximal}$$

Les valeurs du RCM varient entre un et le nombre de substances chimiques contenues dans le groupe ayant un mécanisme commun. Les valeurs qui se rapprochent de 1 indiquent qu'une substance chimique domine la toxicité du groupe tandis que celles qui se rapprochent du nombre de substances chimiques contenues dans le groupe indiquent un danger équitoxique entre les substances chimiques en cause. Comme le RCM est axé sur le danger, il est moins utile pour identifier les scénarios d'exposition qui influent sur l'évaluation des risques.

4.0 Éléments pris en compte dans la définition des groupes ayant un mécanisme commun

Un mécanisme de toxicité commun s'entend de tout effet toxique produit par deux ou plusieurs substances chimiques à la suite de la même, ou essentiellement la même, séquence d'évènements biochimiques. Il importe de ne pas confondre « mécanisme de toxicité » et « site d'action toxique ». De même, dans le cas de certaines substances chimiques, le site de l'effet toxique peut différer du site d'action toxique. Par exemple, l'adénohypophyse serait le site d'action toxique d'une substance chimique qui inhibant la sécrétion de la thyréostimuline (mécanisme de toxicité), mais la thyroïde serait le site de l'effet toxique qui en découle (hypothyroïdie). Il est possible qu'une autre substance chimique cause aussi l'hypothyroïdie, mais par un mécanisme de toxicité différent, tel que l'inhibition de la sécrétion de thyroxine et de triiodothyronine; dans ce cas, le site de l'effet toxique et le site d'action toxique seraient les mêmes.

De nombreuses substances chimiques peuvent provoquer plus d'un effet toxique, selon le degré d'exposition, par divers mécanismes de toxicité se produisant à divers sites d'action toxique. Une substance chimique peut néanmoins provoquer plusieurs effets toxiques à plusieurs sites par un seul mécanisme de toxicité se produisant à un seul site d'action toxique (par exemple, effets en aval de l'inhibition de la transformation du cholestérol en hormones corticostéroïdes dans le cortex surrénal).

L'ARLA suit une démarche fondée sur le poids de la preuve pour appuyer l'élaboration d'hypothèses sur les mécanismes de toxicité. Un élément d'information unique est généralement insuffisant pour la caractérisation d'un mécanisme de toxicité spécifique ou commun, qui doit s'appuyer sur l'analyse de plusieurs éléments d'information et des relations entre eux. Les données de toxicité générées pour appuyer les demandes d'homologation représentent la première source d'information utilisée par l'ARLA. Elle utilise en outre les données de toxicité tirées d'autres études comme celles qui sont citées dans les rapports de divers organismes de réglementation ou tirées d'articles scientifiques publiés. Les études épidémiologiques et mécanistes accessibles font également partie du lot. La force probante des éléments de preuve est évaluée afin de veiller à ce que le mécanisme soit conforme aux théories et aux connaissances toxicologiques actuelles et qu'il soit jugé par l'ARLA scientifiquement plausible dans ce contexte.

Face aux incertitudes qui surgissent au cours de l'intégration de multiples éléments de preuve, l'ARLA a recours à une démarche prudente dans une optique à la fois du danger et de l'exposition, comme il est indiqué dans d'autres documents réglementaires (veuillez consulter la série de documents SPN : SPN2000-01 à SPN2008-01).

4.1 Regroupement préliminaire

L'identification d'un regroupement préliminaire de pesticides pouvant causer un effet toxique commun par un mécanisme de toxicité commun est réalisée dès le début du processus d'évaluation des risques cumulatifs. Ce regroupement préliminaire de pesticides est fondé sur au moins un des critères suivants dont il est tenu compte dans un contexte du poids de la preuve.

Similarité de la structure

Il est présumé que les pesticides qui ont des structures analogues peuvent contenir un toxophore commun et interagir de façon analogue avec les sites moléculaires cellulaires, provoquant ainsi un effet toxique commun. Cette présomption s'applique à tous les pesticides dont la biotransformation chez les mammifères entraîne la formation d'un toxophore commun par métabolisme. Les données sur les relations structure-activité, sur la modélisation quantitative des relations structure-activité et sur les alertes structurales peuvent faciliter l'identification des analogues chimiques.

Similarité du mécanisme d'action

a) Mécanisme général de toxicité chez les organismes nuisibles : les mécanismes, par lesquels certains pesticides sont toxiques pour l'humain sont fondamentalement semblables ou, dans certains cas, identiques aux mécanismes de toxicité voulus pour les organismes nuisibles.

b) Mécanisme général de toxicité chez les mammifères : fondé sur la possibilité que des pesticides connus pour avoir le même mécanisme général de toxicité causent un effet toxique commun. Le découplage de la phosphorylation oxydative est un exemple de mécanisme général de toxicité.

Similarité de l'effet toxique

Il est possible qu'un effet toxique donné ayant été observé chez des animaux de laboratoire ou chez l'humain soit commun (c'est-à-dire concordant au chapitre du site et de la nature) à de nombreuses substances chimiques et qu'il soit dû au même mécanisme. Comme ce type de regroupement est fondé sur la fonction, et non sur la structure, il réunit des substances chimiques non analogues sur le plan de la structure qui provoquent un effet toxique commun par un même mécanisme, mais qui n'auraient peut-être pas été identifiées avec les méthodes fondées exclusivement sur la similarité de la structure ou du mode d'action.

Les effets toxiques ne peuvent pas tous servir de critères préliminaires de regroupement des pesticides. Ceux qui ont de nombreuses causes différentes possibles, ou qui peuvent être définis comme étant d'origine non spécifique, ne conviennent pas comme critères de base pour le regroupement initial des pesticides. Ces effets, qui comprennent notamment la modification du poids corporel et la mort, peuvent être dus à de nombreux facteurs hétérogènes; ils sont rarement utiles pour éclaircir des mécanismes de toxicité. Ces effets généraux ne sont normalement pas utilisés comme critères de base pour un regroupement initial. Lors du regroupement préliminaire, l'ARLA réunit les pesticides qui causent plusieurs effets toxiques par un mécanisme commun à un site d'action toxique; ces substances doivent avoir en commun au moins un des effets toxiques en question.

Après le regroupement initial des pesticides, l'ARLA entreprend une évaluation détaillée des données toxicologiques existant sur les pesticides e ce groupe pour cerner et caractériser les effets toxiques associés à chacun d'eux et pour déterminer quels sont les pesticides qui causent un effet toxique commun (c'est-à-dire concordant au chapitre du site et de la nature). Les pesticides ayant plus d'un effet toxique en commun avec d'autres substances peuvent être classées dans plus d'un groupe.

L'ARLA ne détermine pas qu'il y a mécanisme commun de toxicité en se fondant uniquement sur le regroupement préliminaire. Il importe plutôt qu'un groupe préliminaire passe à la phase du regroupement affiné afin de confirmer ou de raccourcir la liste des pesticides qui appartiennent à un groupe présentant un mécanisme commun. Seuls les pesticides causant un effet toxique commun par un mécanisme commun (déterminés par l'examen approfondi décrit ci-dessous) sont inclus par l'ARLA dans l'évaluation des risques cumulatifs.

4.2 Affinement du groupe

L'étape suivante du processus d'examen consiste à déterminer les mécanismes par lesquels les pesticides du groupe préliminaire causent le ou les effets toxiques. Une fois que les évènements biochimiques et moléculaires critiques pour la toxicité de chaque pesticide du groupe préliminaire ont été adéquatement définis, ils peuvent être comparés et les pesticides qui entraînent une toxicité par un mécanisme commun peuvent être identifiés.

Dans le cas des pesticides dont les mécanismes de toxicité ne sont pas connus ou bien compris, ou pour lesquelles il n'existe pas de données mécanistiques directes, l'ARLA analysera les données existant sur la structure, la pharmacocinétique et la toxicité du pesticide, de son toxophore et de ses analogues. Une méthode fondée sur le poids de la preuve sera utilisée pour déterminer les évènements biochimiques critiques qui interviennent dans la toxicité. Des similitudes mécanistiques peuvent être présentées à l'appui d'un mécanisme de toxicité commun, par exemple des interactions analogues du pesticide avec des cibles biologiques identiques ou semblables ou des transformations métaboliques semblables produisant des métabolites communs ou chimiquement analogues qui interagissent avec des cibles biologiques semblables ou interviennent autrement dans la toxicité. Les pesticides qui provoquent un effet toxique commun par des mécanismes différents sont exclus du groupe.

5.0 Facteurs pris en compte dans la détermination de l'exposition cumulative

Les défis posés par des scénarios d'exposition complexes obligent à adopter des méthodes qui permettent d'évaluer les effets sur la santé de multiples pesticides absorbés par de multiples voies et modes d'exposition et pendant de multiples périodes. Les évaluations des risques doivent tenir compte de l'ensemble des sources, voies et modes d'exposition non professionnels qui pourraient contribuer de façon importante à l'exposition totale d'une personne. Il convient d'inclure seulement les expositions susceptibles de se produire pendant le créneau critique pour reproduire l'effet toxicologique commun. Les données toxicocinétiques et toxicodynamiques peuvent indiquer si l'évaluation des risques cumulatifs doit tenir compte d'expositions consécutives, distinctes ou qui se chevauchent en partie.

Les expositions peuvent se produire par une seule voie (par exemple, exposition orale par le régime alimentaire) ou par de multiples voies (orale, transdermique et par inhalation) qui peuvent toutes varier dans le temps et l'espace. La détermination de la combinaison des expositions et des voies constitue une étape importante des évaluations des risques cumulatifs. La détermination des tendances de l'utilisation d'ingrédients actifs éclairera les scénarios d'exposition nécessaires à l'évaluation, à la collecte des données ou à des stratégies de modélisation. Des expositions simultanées seront définies en fonction des données qui appuient la temporalité de l'exposition.

La prise en considération des expositions simultanées constituera un processus itératif. Au début de l'évaluation des effets cumulatifs, on déterminera s'il y a exposition alimentaire ou en milieu résidentiel, ou si l'exposition est limitée à des scénarios professionnels. À mesure que l'examen avancera, les principes d'inclusion ou d'exclusion des scénarios d'exposition, semblables à ceux qui servent dans les évaluations des risques cumulatifs (SPN2003-04), seront appliqués aux évaluations des risques cumulatifs.

6.0 Cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé

L'ARLA favorise l'utilisation du cadre de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Programme international de la sécurité des substances chimiques (PISSC) pour optimiser l'efficacité de l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé (Meek et coll., 2011). Le cadre prévoit pour l'évaluation des expositions et des dangers une démarche progressive où chaque niveau est plus précis (c'est à dire moins prudent et incertain) que le précédent. Au fil des niveaux, le processus d'évaluation devient de plus en plus complexe et nécessite de plus en plus de données. Le cadre de l'OMS et du PISSC a aussi été utilisé par les organismes de réglementation responsables du Plan de gestion des produits chimiques du Canada (Santé Canada, Environnement Canada, 2015). Ce processus itératif est semblable au cadre d'analyse préliminaire de l'EPA (EPA, 2015).

L'annexe I présente une représentation conceptuelle du cadre, telle qu'établie par l'OMS et le PISSC, qui constitue la base de la démarche de l'ARLA. Les éléments du cadre ne sont pas fixes; ils dépendent des données disponibles. Il n'est pas nécessaire d'évaluer les volets exposition et dangers au même niveau; ce sont les données disponibles qui déterminent l'affinement possible de l'évaluation de chaque volet. L'agent d'évaluation des risques doit seulement se rendre

jusqu'au niveau où le risque ne dépasse plus le niveau préoccupant. Ce processus peut inclure la prise en considération de mesures d'atténuation viables. Si un risque inacceptable est encore présent au dernier niveau, d'autres mesures réglementaires doivent être prises.

Conformément à l'approche visant à conserver les ressources lors des évaluations et à se concentrer sur les questions critiques, l'ARLA utilisera des évaluations déjà faites (en tout ou en partie) par d'autres organismes ayant réalisé une évaluation des risques cumulatifs pour la santé. Dans ces cas, l'évaluation doit être applicable au contexte canadien et conforme aux exigences de la politique en vigueur.

Une description des niveaux d'affinement des volets exposition et dangers est présentée ci-dessous. Le contenu de chaque niveau n'a aucune valeur normative : il vise plutôt à indiquer les mesures progressives pouvant être prises dans le cadre d'une évaluation des risques cumulatifs pour la santé.

6.1 Évaluation des dangers

Au niveau le plus général (niveau 0), il est présumé que tous les pesticides d'un groupe ayant un mécanisme commun ont la même activité et que le point de départ du pesticide le plus puissant du groupe est utilisé pour l'évaluation. Bien que cette hypothèse soit prudente, elle peut servir de méthode d'évaluation initiale pour déterminer si un affinement est nécessaire et, si oui, dans quelle mesure. De même, lors de l'évaluation préliminaire, il est possible d'utiliser le point de départ le plus faible pour un pesticide, et non le point de départ le plus pertinent.

Au niveau suivant (niveau 1), on peut intégrer dans l'évaluation des renseignements sur chacun des pesticides du groupe ayant un mécanisme commun afin d'obtenir des mesures relatives de l'activité. Les points de départ comme les DSENO et les DMENO pour les effets apicaux des pesticides peuvent être utilisés.

Au niveau suivant (niveau 2), l'incorporation de renseignements sur le mode d'action, le cas échéant, peut affiner davantage l'évaluation. L'utilisation de doses de référence améliore la comparaison des activités, car elle permet de déterminer la dose associée à une réponse définie (par exemple, modification de 10 % du paramètre d'intérêt) pour chaque pesticide du groupe ayant un mécanisme commun. Ces résultats facilitent l'évaluation de l'activité de chaque pesticide par rapport à celle du pesticide index du groupe et l'expression de cette activité sous forme de dose équivalente du pesticide index ou de facteur de puissance relative.

Au niveau le plus élevé (niveau 3), les analyses sont hautement sophistiquées. Elles peuvent comprendre des données supplémentaires sur le mode d'action, sur la toxicocinétique et sur la toxicodynamique. Des modélisations de données et des techniques probabilistes peuvent être utilisées, bien qu'elles dépendent de la quantité, de la qualité, de la puissance et de la fiabilité des données disponibles.

6.2 Évaluation de l'exposition

Au niveau le plus général (niveau 0), il est présumé que le calcul de l'exposition repose sur des estimations semi-quantitatives. Les estimations semi-quantitatives de l'exposition, qui sont fondées sur des données limitées et quelques hypothèses très simples, servent à établir un scénario de la pire éventualité. On peut aussi établir un scénario de la meilleure éventualité lors de l'évaluation préliminaire.

Au niveau suivant (niveau 1), des scénarios d'exposition génériques sont évalués en fonction d'estimations ponctuelles prudentes. Ces scénarios reposent sur des hypothèses et des données modélisées plutôt que des données mesurées. Ces hypothèses fournissent une évaluation des risques prudente en l'absence de données plus précises et fiables sur l'exposition et s'appliquent à un éventail d'utilisations semblables faisant l'objet d'un nombre limité de paramètres. Cependant, si les estimations des risques issues de ces hypothèses prudentes sont jugées acceptables, aucune évaluation approfondie n'est nécessaire.

Au niveau suivant (niveau 2), on combine des données spécifiques à des pesticides, ou plus détaillées et fiables sur des paramètres importants, ainsi que des facteurs d'atténuation des risques, pour améliorer l'évaluation de l'exposition et des risques. Ces données peuvent inclure des données de biosurveillance tirées de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), des données sur les résidus alimentaires provenant de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et du Programme de données sur les pesticides du Département de l'Agriculture des États-Unis (USDA PDP), ainsi que de données de surveillance de l'eau. D'autres données servant à l'affinement peuvent provenir du sondage des propriétaires mené dans le contexte de la Residential Joint Venture (REJV) et des données sur l'utilisation de l'Association canadienne de la gestion parasitaire (ACGP). On peut aussi utiliser des données commerciales portant sur les denrées alimentaires importées et sur les ingrédients actifs d'un groupe ayant un mécanisme commun qui ne sont pas homologués au Canada. Bien que les résultats soient prudents, ils produisent des estimations de l'exposition plus réalistes qu'aux niveaux inférieurs.

Au niveau le plus élevé (niveau 3), il est possible d'utiliser des techniques probabilistes et des modélisations de données plus complexes. Cette démarche nécessite des renseignements représentatifs sur l'exposition associée aux scénarios d'intérêt, de même que sur les populations pertinentes et les diverses utilisations dans les populations. À ce niveau, on établit des estimations de l'exposition plus définies et personnalisées reposant sur des hypothèses moins nombreuses. On accorde davantage d'importance aux données mesurées et à des logiciels de modélisation comme Calendex, CARES NG (système d'évaluation des risques cumulatifs et agrégés de nouvelle génération), SHEDs (simulation stochastique de l'exposition humaine et de la dose) et des algorithmes spécialisés, le cas échéant. La portée de ces analyses poussées dépend de la quantité, de la qualité, de la puissance et de la fiabilité des données disponibles.

6.3 Caractérisation des risques

Les études de cas menées par l'OMS et le PISSC ont montré que les affinements de l'évaluation de l'exposition se traduisent par les gains les plus importants sur le plan de la caractérisation des risques (Meek, 2013). La différence entre les niveaux inférieur et supérieur de l'évaluation des expositions sera vraisemblablement plus grande qu'entre ceux de l'évaluation des dangers, étant donné que l'évaluation des expositions repose davantage sur des hypothèses. La définition des dangers, particulièrement au niveau supérieur, est plutôt limitée par le manque de données sur le mode d'action, sur la toxicocinétique et sur la toxicodynamique.

La caractérisation des risques est primordiale, étant donné la complexité de l'évaluation des risques cumulatifs. Chaque évaluation doit clairement établir les pesticides et les scénarios d'exposition à l'étude, la nature et la qualité des données disponibles, et les méthodes d'estimation. Il est essentiel que les incertitudes et les hypothèses soient accompagnées d'une description des points forts et des limites des données. Le degré de risque global peut être exprimé de différentes manières, selon les méthodes déterministes et probabilistes utilisées, et il peut traduire une série ou une gamme d'estimations fondées sur les nombreux paramètres d'entrée de l'évaluation. Les estimations des risques peuvent être propres à des tranches d'âge, à des durées d'exposition ou à des régions géographiques, si les données le permettent. La cible à l'égard de laquelle les estimations des risques cumulatifs pour la santé sont évaluées devrait incorporer les facteurs d'incertitude correspondant à l'ensemble du groupe visé par l'évaluation des risques cumulatifs (par exemple, facteurs tenant compte de l'extrapolation interspécifique et de la variabilité intraspécifique) ainsi que le facteur prescrit par la LPA.

L'acceptabilité des estimations des risques cumulatifs pour la santé doit aussi prendre en compte la direction et l'importance du biais dans les données et la fiabilité des données. Des analyses de la sensibilité peuvent aider à déterminer l'influence de divers paramètres sur l'évaluation et contribuer à l'élaboration de mesures d'atténuation des risques en faisant ressortir les facteurs de risque. Comme dans le cas des évaluations des risques individuels posés par les pesticides, la constatation d'un risque inacceptable à la suite d'une évaluation des risques cumulatifs pour la santé justifiera la prise de mesures d'atténuation des risques. L'atténuation des risques peut inclure une foule de mesures variant des modifications de l'étiquette à l'abandon d'utilisations de produits, ainsi qu'à des modifications de LMR.

Dans les cas où l'ARLA utilise des évaluations des risques cumulatifs pour la santé réalisées par d'autres organisations, elle doit absolument présenter une description de l'évaluation et de son acceptabilité pour le contexte canadien. Peu importe la démarche utilisée, les évaluations des risques cumulatifs pour la santé font l'objet d'une consultation avant la prise des décisions finales, conformément aux processus établis; il est donc essentiel que les évaluations soient transparentes et clairement communiquées.

7.0 Incertitudes et difficultés

Les évaluations des risques cumulatifs sont le résultat d'une série d'analyses complexes; il est donc inévitable que le degré d'incertitude varie d'une à l'autre. Ces sources d'incertitude peuvent être générales ou propres à des pesticides.

Dans le cas d'une évaluation des dangers, les sources d'incertitude générales peuvent comprendre la présomption de l'additivité des doses et de la forme semblable des courbes dose-réponse des pesticides dans un groupe ayant un mécanisme commun, ou encore le manque de données sur le mode d'action. Les sources d'incertitude associées aux pesticides comprennent notamment la mesure dans laquelle les données toxicologiques produisent des points de départ appropriés (c'est-à-dire qui sont pertinents sur le plan temporel, sur le plan de l'âge, etc.) et le manque de connaissances concernant la pertinence pour l'humain.

Les sources d'incertitude dans l'évaluation de l'exposition cumulative comprennent, sans s'y limiter :

- L'exactitude de la caractérisation de l'exposition aux différents pesticides.
- La connaissance de l'importance et de la nature de l'exposition concomitante à différents pesticides. La persistance dans l'environnement et dans l'organisme varie d'un pesticide à l'autre, si bien que la durée d'exposition varie elle aussi. En d'autres termes, l'exposition peut être épisodique dans le cas d'un pesticide et continue dans le cas d'un autre.
- La variabilité et l'incertitude des logarithmes utilisés pour estimer l'exposition, qui sont accrues dans un contexte d'exposition cumulative, peuvent aussi mener à des surestimations de l'exposition.

Dans le contexte d'une évaluation des risques cumulatifs, les exigences législatives relatives à la précaution sont appliquées de la même manière que pour les évaluations individuelles de pesticides. C'est pourquoi on utilisera des hypothèses et des méthodes prudentes lorsqu'il n'y a pas de données.

8.0 Conclusions

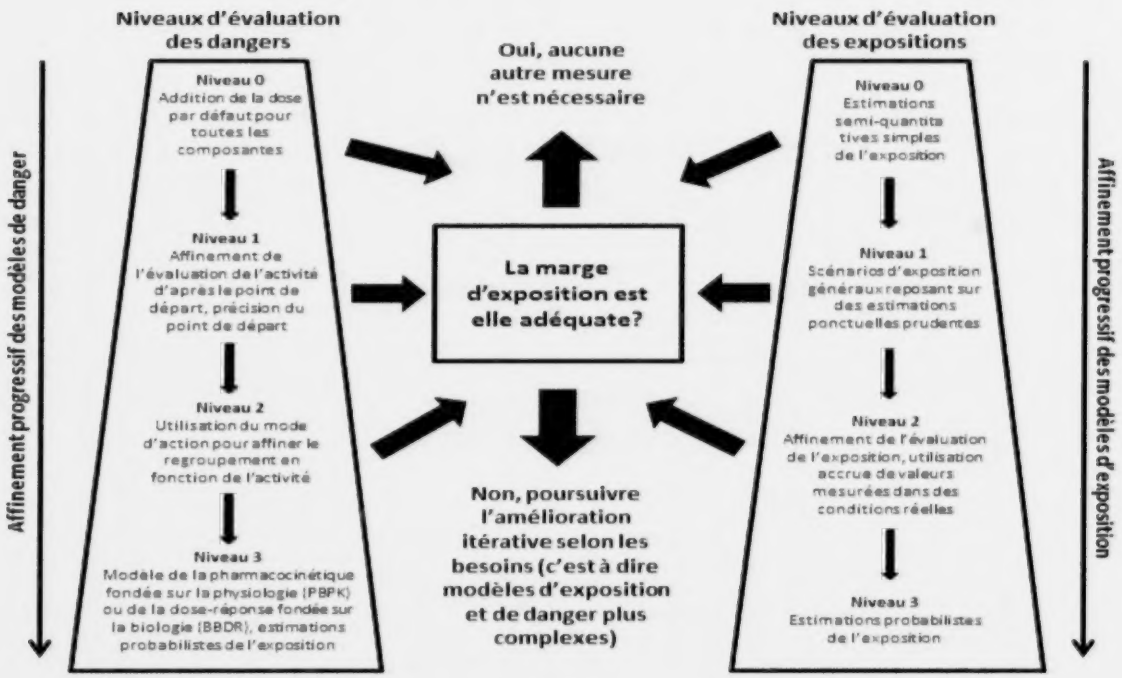
La méthodologie de l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé est un domaine en plein essor : de plus en plus d'organismes de réglementation incorporent l'évaluation des risques cumulatifs dans leurs pratiques, et les méthodes sont appelées à évoluer au fil des évaluations des risques cumulatifs pour la santé. C'est pourquoi le présent cadre est considéré comme un point de départ pour l'élaboration continue de la méthodologie en fonction des progrès des démarches et des connaissances scientifiques.

Annexe I Cadre de l'OMS et du PISSC concernant l'évaluation des risques liés à l'exposition combinée à plusieurs substances chimiques (adaptation de l'ouvrage de M.E. Meek et coll. [2011], *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60 : S1-S14)

Définition de problème : évaluation des risques cumulatifs

- Quelle est la nature de l'exposition?
- Est ce qu'une exposition est probable, compte tenu du contexte?
- Est ce qu'il y a une possibilité d'exposition simultanée dans un intervalle de temps pertinent?
- Qu'est-ce qui justifie la prise en considération de composés dans un groupe d'évaluation?

Niveaux d'évaluation des expositions et des dangers



Annexe II Réponse aux commentaires

Sept séries de commentaires ont été reçues durant la période de consultation concernant le document PRO2017-01. Les commentateurs représentaient un large éventail d'intervenants, y compris l'industrie des pesticides et les organisations non gouvernementales défendant les intérêts de la santé publique et de l'environnement. Tous les commentateurs appuient le cadre et la méthode proposés dans le document PRO2017-01. D'autres commentaires de nature générale ou visant certaines sections ont été soumis. Ces commentaires ont été résumés et, le cas échéant, regroupés par thème. Les commentaires et les réponses de l'ARLA sont résumés ci-dessous; le cas échéant, l'ARLA a modifié sa politique scientifique pour tenir compte de ces commentaires.

Commentaires généraux

1. Commentaire sur l'applicabilité de la politique à l'évaluation environnementale cumulative

Plusieurs commentateurs ont demandé si la politique se limitait à l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé humaine. Certains commentateurs ont indiqué qu'avec le temps, l'ARLA devrait élargir son cadre afin de permettre l'évaluation des risques cumulatifs pour l'environnement, conformément à d'autres organismes de réglementation à l'extérieur du Canada comme l'Union européenne.

Réponse de l'ARLA

L'obligation législative de tenir compte des effets cumulatifs des pesticides se limite à l'évaluation des risques pour la santé. Par conséquent, la politique est axée sur l'évaluation des risques pour la santé humaine. Cela dit, l'ARLA reconnaît qu'il est scientifiquement valable d'examiner également les effets cumulatifs des pesticides sur l'environnement. L'ARLA a déjà effectué des évaluations cumulatives de pesticides dans l'environnement au cas par cas lorsqu'il y avait des preuves démontrant de façon manifeste que les pesticides avaient le même mode d'action dans les milieux naturels. À l'avenir, l'ARLA étudiera les options possibles en vue d'élaborer une approche plus formelle concernant ces évaluations cumulatives.

2. L'ARLA est encouragée à collaborer avec des partenaires internationaux pour ce qui est de l'élaboration de la politique

Un commentateur a encouragé l'ARLA à collaborer avec ses partenaires de l'ALENA et de l'OCDE pour assurer l'uniformité des approches.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA est déterminée à maintenir son engagement avec ses partenaires internationaux sur cette question. L'ARLA a récemment formulé des commentaires au sujet d'un document d'orientation de l'OCDE sur l'évaluation des risques d'exposition combinée à de multiples produits chimiques, question qui fait également l'objet d'un dialogue continu avec nos

homologues de l'EPA. De plus, d'un point de vue intraministériel, l'ARLA maintient des liens avec d'autres programmes qui s'intéressent à l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé (p. ex., le Plan de gestion des produits chimiques [PGPC]).

3. Commentaires sur l'applicabilité, aux cultures et caractères génétiquement modifiés du cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé

Un commentateur a laissé entendre que l'utilisation de cultures tolérantes aux herbicides est pertinente pour le cadre proposé d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé. Il a formulé plusieurs recommandations concernant l'utilisation des caractères et des cultures génétiquement modifiés et leur lien avec l'utilisation d'herbicides.

Réponse de l'ARLA

Les végétaux présentant des caractères nouveaux sont réglementés séparément par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) et par Santé Canada en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*. Par conséquent, la réglementation des caractères et des cultures et génétiquement ou autrement modifiés ne relève pas de la Loi sur les produits antiparasitaires ni du document SPN2018-02. Toutefois, l'incidence d'un caractère nouveau sur la façon dont un pesticide peut être utilisé sur la culture en croissance est prise en compte dans toutes les évaluations des risques que l'ARLA effectue.

Les caractères tolérants aux herbicides prolongent la période d'application d'un herbicide sur les cultures en croissance. Par exemple, les cultures transgéniques peuvent tolérer à la fois les applications d'herbicides avant et après la levée, tandis que les cultures classiques peuvent tolérer uniquement les traitements en prélevée. L'utilisation accrue des herbicides est prise en compte dans les évaluations des risques liés aux pesticides. Des études sur le métabolisme des plantes et des données sur les résidus sont nécessaires pour les deux types de cultures pour déterminer et délimiter les différences dans la façon dont les plantes métabolisent le pesticide, ainsi que les différences dans les concentrations potentielles de résidus entre les cultures transgéniques et classiques. Les données sur l'utilisation sont également examinées dans l'évaluation afin de tenir compte de la fraction de la quantité totale de culture traitée avec l'herbicide en question. Dans les situations où l'on ne dispose pas de données fiables sur l'utilisation, on suppose aux fins de l'évaluation des risques et de protection de la santé que 100 % de la culture est traitée.

4. Commentaires sur le processus d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé, y compris les possibilités de consultation et les échéanciers

Plusieurs commentaires portaient sur le processus d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé. Ces questions touchaient notamment la façon dont les conclusions d'une évaluation des risques cumulatifs pour la santé sont intégrées au processus réglementaire, sur la question de

savoir si de telles évaluations seraient effectuées dans le cadre d'une réévaluation et si le cadre comprendrait une étape de « contrôle », comme le décrivent Solomon et coll. 2016[3] et Moretto et coll. 2017[4]. Les commentateurs ont également souligné l'importance de la consultation à divers moments de l'évaluation, ainsi que l'établissement d'échéanciers.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA a élaboré une carte des processus pour les évaluations des risques cumulatifs pour la santé afin de tenir compte des commentaires reçus (voir l'annexe III). Les évaluations des risques cumulatifs pour la santé qui peuvent être abordées dans le contexte de la documentation relative à chaque pesticide (projet de décision d'homologation [PRD] ou projet de décision de réévaluation [PRVD]) se poursuivront de cette façon, conformément à la pratique courante. Les évaluations plus complexes seront traitées comme des réévaluations autonomes dans le cadre d'un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs. Dans ce dernier cas, l'ARLA entreprendra une évaluation de la portée afin de déterminer les données probantes disponibles sur la toxicité commune et l'exposition concomitante. Cette étape représente une collecte initiale de renseignements et est analogue à l'étape de contrôle mentionnée dans les publications citées. En se fondant sur ces renseignements, l'ARLA déterminera si une évaluation des risques cumulatifs pour la santé est nécessaire et, dans l'affirmative, elle entreprendra de formuler le problème afin de déterminer la portée et la profondeur nécessaires de l'analyse. Une fois la formulation du problème terminée, l'ARLA annoncera le groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs et demandera des renseignements sur la toxicologie, l'exposition et les profils d'utilisation pertinents pour l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé. Après cette étape de collecte de renseignements, l'ARLA publiera un plan de projet qui comprendra des échéanciers pour l'achèvement de l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé, puis procédera à l'examen. Peu importe la voie suivie par une évaluation, les intervenants intéressés auront l'occasion de commenter la décision proposée avant la publication de la décision finale.

5. Commentaires sur la réalisation des réévaluations sans évaluations des risques cumulatifs pour la santé

Une série de commentaires recommandait que la réévaluation des pesticides individuels au sein d'un même groupe ne soit pas considérée comme complète tant que les risques cumulatifs pour la santé n'auront pas été évalués.

Réponse de l'ARLA

---

3 Solomon K.R., Wilks M.F., Bachman A., Boobis A., Moretto A., Pastoor T.P., Phillips R., and Embry M.R. 2016. Problem formulation for risk assessment of combined exposures to chemicals and other stressors in humans. *Crit Rev Toxicol* 46(10) : 835-844.

4 Moretto A., Bachman A., Boobis A., Solomon K.R., Pastoor T.P., Wilks M.F., and Embry M.R. 2017. A framework for cumulative risk assessment in the 21st century. *Crit Rev Toxicol* 47(2) : 85-97.

Comme l'indique la carte des processus (annexe III), dans certains cas, des évaluations des risques cumulatifs pour la santé seront entreprises dans le cadre de la réévaluation pour chaque pesticide. Dans d'autres cas qui nécessitent une évaluation plus complexe, l'ARLA entreprendra une réévaluation distincte pour un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs après avoir terminé la réévaluation de chaque pesticide au sein de ce groupe. Ce dernier processus permettra à l'ARLA de s'assurer qu'il n'y aura pas de retard dans la mise en œuvre des mesures d'atténuation des risques requises pour chaque pesticide, tout en maintenant son pouvoir réglementaire pour l'évaluation subséquente des risques cumulatifs pour la santé.

6. Commentaire sur la mise à jour du cadre, y compris la prise en compte d'une étape de « contrôle »

Un commentateur a recommandé de mettre à jour le cadre pour tenir compte des processus décrits dans Solomon et coll. 2016[5] et Moretto et coll. 2017[6]. Plus précisément, le commentateur a recommandé d'inclure une étape de contrôle qui consisterait à rassembler les renseignements disponibles sur la toxicité et l'exposition afin de déterminer si des preuves suffisantes sont disponibles pour justifier une évaluation des risques cumulatifs.

Réponse de l'ARLA

Il y aura une étape visant à définir la portée du processus d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé, qui visera à déterminer les renseignements disponibles pertinents (toxicologie, exposition, utilisation) pour déterminer l'exposition concomitante et les mécanismes d'action communs. Ces renseignements serviront à déterminer si une évaluation des risques cumulatifs pour la santé est nécessaire et, s'il y a lieu, une formulation du problème définira la portée et la profondeur de l'évaluation des risques. Une évaluation des risques cumulatifs pour la santé n'est pas jugée nécessaire si l'information indique l'absence d'exposition concomitante ou d'un mode commun d'action toxique. L'étape de l'établissement de la portée n'implique pas une évaluation complète, mais elle permet plutôt de documenter la phase initiale de collecte et de résumé des données en main pour le groupe visé par l'évaluation des risques cumulatifs.

7. Commentaires sur la façon et le moment où les évaluations des risques cumulatifs pour la santé sont déclenchées ou obligatoires

Plusieurs commentateurs ont recommandé que le cadre précise d'une part les conditions qui déclencheraient la tenue d'une évaluation des risques cumulatifs pour la santé, et d'autre part les points dans le processus décisionnel où sera déterminée la nécessité de procéder à une évaluation des risques cumulatifs pour la santé.

---

5 Solomon K.R., Wilks M.F., Bachman A., Boobis A., Moretto A., Pastoor T.P., Phillips R., Embry M.R. 2016. Problem formulation for risk assessment of combined exposures to chemicals and other stressors in humans. *Crit Rev Toxicol* 46(10) : 835-844.

6 Moretto A., Bachman A., Boobis A., Solomon K.R., Pastoor T.P., Wilks M.F., and Embry M.R. 2017. A framework for cumulative risk assessment in the 21st century. *Crit Rev Toxicol* 47(2) : 85-97.

Réponse de l'ARLA

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, les effets cumulatifs des pesticides sur la santé doivent faire l'objet d'évaluations cumulatives aux fins de nouvelles évaluations, de réévaluations et d'établissement de LMR. Ces évaluations peuvent prendre la forme d'une évaluation qualitative ou quantitative des risques cumulatifs pour la santé, ou on peut décider qu'une évaluation des risques cumulatifs pour la santé n'est pas nécessaire, comme il est décrit plus en détail dans la carte des processus qui a été élaborée pour les évaluations cumulatives (voir l'annexe III). La carte des processus indique les conditions dans lesquelles une évaluation des risques cumulatifs pour la santé ne serait pas nécessaire (par exemple, absence d'un mécanisme d'action commun, ou sur la base du profil d'utilisation). De plus, elle décrit en détail le processus qui sera suivi dans les situations qui nécessitent une évaluation des effets cumulatifs plus complexe des risques pour la santé, par exemple lorsque plusieurs pesticides ont été considérés comme appartenant à un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs et qu'une exposition concomitante est prévue. Pour aller de l'avant, le processus décrit à l'annexe III sera entrepris pour toutes les réévaluations, pour les évaluations des nouveaux principes actifs des pesticides, et dans le cas des nouvelles utilisations importantes des principes actifs de pesticides déjà homologués.

8. Commentaire sur l'impact de la réglementation

Plusieurs commentateurs ont recommandé que l'ARLA indique comment les conclusions sur les risques cumulatifs pour la santé influeront sur les décisions réglementaires.

Réponse de l'ARLA

Comme dans le cas des évaluations des risques liés aux divers pesticides, si on constate un risque inacceptable dans une évaluation des risques cumulatifs pour la santé, cela justifiera l'atténuation des risques. Les mesures d'atténuation des risques peuvent comprendre une foule de mesures possibles, dont la modification des étiquettes, la révocation d'utilisations ou de produits, la modification des LMR. Compte tenu de la complexité potentielle d'une évaluation des risques cumulatifs pour la santé, il sera primordial d'identifier les facteurs de risque dans la détermination des risques inacceptables. Les analyses de sensibilité peuvent aider à établir si les risques sont dus à un pesticide du groupe ayant un mécanisme commun ou à certaines utilisations, voies d'exposition ou autres facteurs, tels que les risques propres à une population donnée. Les mesures réglementaires seraient adaptées pour tenir compte du risque préoccupant. L'ARLA reconnaît qu'il sera plus difficile de déterminer des options appropriées d'atténuation des risques avec des groupes de mécanismes communs plus vastes et un nombre accru d'événements d'exposition concomitante potentielle. Pour ces raisons, la consultation des intervenants sera essentielle à l'élaboration de solutions d'atténuation appropriées.

9. Commentaires sur l'intégration d'une approche prudente aux évaluations des risques cumulatifs pour la santé

Un commentateur a recommandé de décrire l'application de l'exigence législative de précaution dans le document-cadre. Un autre commentateur a indiqué qu'une approche de précaution est une façon plus appropriée de procéder que de se fier à une approche fondée sur le poids de la preuve pour évaluer les mécanismes d'action communs.

Réponse de l'ARLA

L'exigence législative de précaution s'appliquera aux évaluations des risques cumulatifs pour la santé d'une manière semblable à celle qui s'appliquera aux évaluations individuelles des pesticides. Par conséquent, des hypothèses et des méthodes prudentes seront utilisées en l'absence de données, l'acceptabilité du risque sera déterminée et les risques inacceptables seront atténués. Ces caractéristiques sont prises en compte dans le document SPN2018-02.

L'ARLA ne considère pas que l'approche fondée sur le poids de la preuve et l'approche de précaution s'excluent mutuellement. L'approche fondée sur le poids de la preuve est un processus qualitatif qui consiste à intégrer de multiples sources de données pour parvenir à une conclusion fondée sur le jugement professionnel. Les incertitudes qui résultent de données scientifiques incomplètes ou inexistantes au cours de cette intégration obligent souvent les scientifiques à formuler des inférences, des hypothèses et des jugements pour caractériser le risque. Comme nous l'avons déjà mentionné, en l'absence de données, l'ARLA a recours à une approche de précaution fondée sur des hypothèses et des méthodes prudentes.

10. Commentaire sur le niveau de prudence dans les approches proposées

Un commentateur a indiqué qu'il appréciait la souplesse du cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé en ce qui a trait aux options proposées pour les méthodes d'évaluation. Toutefois, il a indiqué qu'il était important que l'ARLA ne tombe pas dans le piège d'adopter des approches trop prudentes.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA veillera, dans le choix des méthodes d'évaluation, à ne pas pécher par excès de prudence dans les évaluations des risques cumulatifs pour la santé. Toutefois, le choix des méthodes dépendra en grande partie de la qualité et de la quantité des données disponibles, ainsi que du degré d'approfondissement jugé nécessaire. Conformément à l'approche graduelle proposée, décrite dans le cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé, des approches plus prudentes pour l'évaluation du danger et de l'exposition seront généralement utilisées dans les premières étapes de l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé, et ces paramètres seront raffinés au besoin afin d'optimiser l'utilisation des ressources.

11. Demande d'inclure des exemples réels dans le document, y compris la détermination de données et de scénarios d'exposition pertinents

Un commentateur a indiqué qu'il serait utile de fournir des exemples concrets dans le document, y compris sous forme de données et de scénarios d'exposition pertinents, car cette information aura le plus d'impact sur l'évaluation des risques.

Réponse de l'ARLA

Étant donné le grand intérêt manifesté pour la publication rapide du document-cadre, l'ARLA a choisi de ne pas inclure d'exemples concrets pour le moment. Toutefois, comme l'ARLA publiera les évaluations des risques cumulatifs pour la santé et mènera des consultations à leur sujet, les intervenants auront l'occasion de formuler d'autres commentaires sur la méthode d'évaluation des effets cumulatifs.

12. Commentaires sur l'arriéré de pesticides sans évaluation des risques cumulatifs pour la santé

Plusieurs commentateurs ont recommandé que l'ARLA établisse des échéanciers pour traiter l'arriéré de pesticides actuellement homologués et pour lesquels les risques cumulatifs pour la santé n'ont pas été évalués.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA reconnaît que les évaluations des risques cumulatifs pour la santé de certains pesticides dans le cadre du programme de réévaluation (par exemple, les carbamates de N-méthyle ou les organophosphates) ont été reportées. La raison de ce report était de s'assurer que les risques associés aux pesticides individuels au sein d'un groupe avaient été adéquatement caractérisés au moyen d'une évaluation moderne et atténués à des niveaux acceptables. L'ARLA examinera les évaluations antérieures des pesticides appartenant à des groupes ayant des mécanismes communs déjà bien connus et élaborera un plan stratégique pour les pesticides qui font l'objet d'évaluations cumulatives des risques pour la santé. Les nouveaux principes actifs qui ont été homologués depuis l'obligation d'effectuer des évaluations des risques cumulatifs pour la santé seront pris en compte dans les réévaluations futures et dans l'évaluation des nouveaux principes actifs.

13. Suggestion visant à élaborer une stratégie d'évaluation pour le cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé

Un commentateur a recommandé l'inclusion d'une stratégie d'évaluation pour déterminer l'efficacité du cadre et déterminer les aspects à analyser et à évaluer à l'avenir.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA reconnaît que le domaine de l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé est une science en évolution, et elle mettra à jour les politiques connexes au besoin. La participation continue des partenaires internationaux permettra à l'ARLA de se tenir au courant des principaux développements.

14. Commentaire sur la tenue d'une base de données sur l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé

Un groupe de commentateurs a recommandé que l'ARLA tienne une base de données accessible au public sur les effets toxiques des pesticides et les hypothèses connexes concernant les mécanismes de toxicité, y compris les regroupements de pesticides aux fins des évaluations des risques cumulatifs pour la santé.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA étudiera les mécanismes de suivi des évaluations des risques cumulatifs pour la santé et d'accès du public à ces dossiers.

15. Commentaires concernant l'élargissement et la mise à jour de l'approche de l'ARLA pour l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé dans l'avenir

Il a été recommandé d'inclure un calendrier pour la mise au point de méthodes plus avancées à l'avenir. Les commentateurs ont suggéré que la portée des évaluations des risques cumulatifs pour la santé devrait être élargie à l'avenir afin d'inclure la prise en compte des risques cumulatifs pour la santé liés aux formulations de pesticides, aux mélanges de pesticides ayant des mécanismes disparates, mais des effets toxiques similaires, ainsi qu'aux mélanges de pesticides avec d'autres produits chimiques qui ont des effets toxiques ou des mécanismes de toxicité communs. Il a également été suggéré que les futures méthodes devraient tenir compte des effets synergiques des mélanges de pesticides, quels que soient leurs mécanismes de toxicité et leurs effets toxiques individuels, ainsi que des autres modes d'action pour chaque pesticide.

Réponse de l'ARLA

L'objectif actuel de l'ARLA demeure l'achèvement et la mise en œuvre rapides du document SPN2018-02, qui comprend des méthodes reconnues et largement adoptées à l'heure actuelle. L'ARLA reconnaît que les méthodes dans ce domaine continueront d'évoluer, et elle mettra à jour en conséquence les méthodes d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé. En ce qui concerne la suggestion selon laquelle les futures méthodes devraient envisager d'autres modes d'action pour les pesticides individuels, il convient de noter que ce point est déjà abordé dans le cadre actuel. Le document SPN2018-02 indique que les pesticides peuvent être placés dans plus d'un groupe dans les cas où les pesticides ont plus d'un effet toxique commun.

Commentaires particuliers

Commentaires sur la Section 2 – Introduction

16. Commentaire relatif à l'utilisation de l'expression « risques pour la santé [...] supérieurs »

Un commentateur a demandé des précisions sur l'expression « risques pour la santé [...] supérieurs » dans l'énoncé « L'évaluation des risques cumulatifs est destinée à explorer la probabilité qu'une faible exposition simultanée à des substances chimiques précises comporte des risques pour la santé équivalents ou supérieurs à ceux liés à une exposition plus élevée à l'une de ces substances chimiques prises individuellement ».

Réponse de l'ARLA

L'ARLA a modifié l'énoncé pour en préciser le sens. La phrase se lit maintenant comme suit : « L'évaluation des risques cumulatifs est destinée à explorer la probabilité qu'une faible exposition à plusieurs pesticides qui causent un effet toxique commun par un mécanisme commun pourrait avoir des risques pour la santé équivalents à ceux liés à une exposition plus élevée à l'un de ces pesticides pris individuellement ».

Commentaires sur la section 3 – Méthodes d'évaluation des risques cumulatifs

17. Commentaire sur le choix de la méthode appropriée d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé

Un commentateur a demandé à l'ARLA de préciser comment la méthode d'évaluation serait choisie pour une évaluation des effets cumulatifs donnée des risques pour la santé. Ce commentateur suggère que les méthodes de formulation du problème décrites dans Solomon et coll. (2016)[7] pourraient être utilisées pour éclairer le choix de la méthode.

Réponse de l'ARLA

La référence citée (Solomon et coll. 2016[8]) met l'accent sur la formulation du problème plutôt que sur la sélection de la méthode d'évaluation des risques cumulatifs. La formulation des problèmes est maintenant intégrée au processus de l'ARLA pour l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé (voir l'annexe III). Le choix de la méthode d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé dépendra principalement du contexte de l'évaluation (par exemple, si l'évaluation porte sur des voies d'exposition uniques ou multiples), de la qualité et de l'étendue des données disponibles et du degré de raffinement requis pour l'évaluation.

---

7 Solomon K.R., Wilks M.F., Bachman A., Boobis A., Moretto A., Pastoor T.P., Phillips R., Embry M.R. 2016. Problem formulation for risk assessment of combined exposures to chemicals and other stressors in humans. *Crit Rev Toxicol* 46(10) : 835-844.

8 Ibid.

18. Commentaires relatifs aux approches du ratio cumulatif maximal

Un commentateur a demandé que l'ARLA tienne compte des articles de Price et coll. (2011[9], 2012[10] et 2014[11]) qui traitent de l'approche du ratio cumulatif maximal (RCM) et de son applicabilité à l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé.

Réponse de l'ARLA

La RCM est le rapport entre l'indice de risque d'un groupe de produits chimiques (c'est-à-dire la somme des quotients de risque de chaque produit chimique de ce groupe) et le quotient de risque maximal au sein de ce groupe, l'indice de risque étant utilisé pour normaliser les expositions entre les produits chimiques. L'ARLA convient que cette approche constitue un outil supplémentaire qui peut être utilisé dans les différentes étapes de l'évaluation pour identifier les pesticides préoccupants dont les risques peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie. Comme le RCM est axé sur les dangers, il est moins utile pour déterminer les scénarios d'exposition qui influent sur l'évaluation des risques. Un texte supplémentaire a été ajouté dans le document SPN2018-02 pour faire référence à cette méthode.

Commentaires sur la section 4 – Considérations relatives à la sélection des groupes ayant un mécanisme commun

19. Commentaires sur le groupement préliminaire

Un commentateur a recommandé une approche graduelle pour le regroupement préliminaire. Il a suggéré que le regroupement ne devrait pas être fondé sur un seul des critères énumérés, en particulier la similitude structurelle. Il a ajouté que le mécanisme commun de toxicité et l'exposition concomitante sont les principaux déterminants du regroupement et qu'ils devraient être une condition préalable à la réalisation d'évaluations cumulatives des risques pour la santé.

Un autre intervenant a suggéré l'ajout suivant (mots soulignés) : « L'ARLA ne se fonde pas exclusivement sur le regroupement préliminaire comme critère suffisant pour déterminer si des substances chimiques présentent un mécanisme de toxicité commun ».

Réponse de l'ARLA

Une approche graduelle est déjà décrite dans le cadre en ce sens qu'un groupe visé par une évaluation des risques cumulatifs et identifié au cours du regroupement préliminaire fait l'objet

---

9 Price, P.S., and Han, X. 2011. Maximum Cumulative Ratio (MCR) as a Tool for Assessing the Value of Performing a Cumulative Risk Assessment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 8 : 2212-2225.

10 Price P., Dhein E., Hamer M., Han X., Heneweer M., Junghans M., Kunz P., Magyar C., Penning H., and Rodriguez C. 2012. A decision tree for assessing effects from exposures to multiple substances. *Environmental Sciences Europe* 24 : 26.

11 Price P., Zaleski R., Hollnagel H., Ketelslegers H., and Han X. 2014. Assessing the safety of co-exposure to food packaging migrants in food and water using the maximum cumulative ratio and an established decision tree. *Food Additives & Contaminants*, Part A, 31(3) : 414-421.

d'une analyse plus poussée à l'étape du regroupement approfondi afin de déterminer si les données sont suffisantes pour définir un groupe ayant un mécanisme commun. Malgré cette approche itérative, la similarité structurelle est un critère utile pour le dépistage à l'étape du groupement préliminaire, étant donné la présence possible de toxophores communs. Comme il est indiqué à l'annexe III, les intervenants auront l'occasion de fournir des renseignements supplémentaires au cours du processus concernant les groupes proposés comme ayant un mécanisme commun.

L'ARLA convient que la présence d'un mécanisme commun de toxicité et d'une exposition concomitante est un déterminant important du regroupement. C'est pourquoi les évaluations complexes des risques cumulatifs pour la santé comprendront une étape d'établissement de la portée pour préciser ces éléments avant d'entreprendre un examen complet.

En ce qui concerne la modification du texte suggérée, l'intention de la phrase originale était d'indiquer qu'il est nécessaire d'examiner plus à fond un groupement préliminaire, conformément à la section 4.2. Affinement du groupe, avant de déterminer s'il y a un mécanisme commun. L'insertion du texte proposé modifierait le sens de la phrase, car cela signifierait qu'un groupe préliminaire ne pourrait jamais être considéré comme suffisant pour conclure que des pesticides ont un mécanisme commun de toxicité. L'ARLA n'a pas apporté cette modification, car il est plausible qu'un groupe préliminaire puisse être confirmé à l'étape d'affinement du groupe pour ce qui est de la présence d'un mécanisme commun. Le texte a été modifié dans le document SPN2018-02 pour clarifier cette intention.

20. Commentaires sur l'utilisation du principe de précaution dans la méthode de regroupement

Dans une série de commentaires, on a recommandé d'adopter une approche prudente en matière de regroupement. On a suggéré que l'ARLA procède à l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé en cas d'incertitude quant au mécanisme de la toxicité et qu'il incombe au titulaire de réfuter les hypothèses concernant les mécanismes communs.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA étudie les options qui permettraient de demander des renseignements sur les mécanismes d'action auprès du titulaire plus tôt dans le processus d'évaluation et de réévaluation des pesticides individuels. Dans le cas d'évaluations complexes, les données préliminaires sur la toxicité commune et l'exposition concomitante sont identifiées à l'étape de la détermination de la portée et on procède à la formulation du problème. Ces renseignements seront publiés à l'étape de la collecte d'information au cours de laquelle on demandera des renseignements supplémentaires pour étayer l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé et répondre aux incertitudes. S'il est décidé à un moment quelconque du processus qu'une évaluation des effets cumulatifs des risques pour la santé n'est pas nécessaire, la décision proposée sera également publiée pour permettre la consultation.

21. Commentaire sur le fondement du regroupement des pesticides

Un commentateur a recommandé que le regroupement des pesticides aux fins de l'évaluation des effets cumulatifs des risques pour la santé soit fondé sur les résultats obtenus au niveau des tissus plutôt que sur une réaction biochimique particulière.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA reconnaît qu'il est intéressant d'examiner les résultats communs au niveau des tissus lorsqu'elle regroupe les pesticides aux fins de l'évaluation des effets cumulatifs des risques pour la santé. Comme il est indiqué dans le document SPN2018-02, les renseignements concernant des effets toxiques similaires sont pris en compte à l'étape du groupement préliminaire afin d'évaluer si une étude plus poussée est justifiée à l'étape du regroupement affiné.

22. Commentaire sur le regroupement des pesticides qui ont plus d'un mécanisme de toxicité

Un commentateur a demandé à l'ARLA de préciser comment les pesticides pour lesquels on a identifié plus d'un mécanisme de toxicité seraient traités dans le cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA reconnaît que certains pesticides peuvent avoir des effets toxiques en raison de plusieurs mécanismes d'action. Si tel est le cas et que les mécanismes d'action identifiés sont partagés par un ou plusieurs autres pesticides, le pesticide sera alors inclus dans chaque évaluation des effets cumulatifs des risques pour la santé applicable, comme il est décrit dans le document SPN2018-02.

23. Commentaires sur les types d'effets sur la santé qui seraient jugés pertinents aux fins des évaluations cumulatives des risques pour la santé, et sur les méthodes utilisées pour effectuer des évaluations de la santé fondées sur la littérature

Un commentateur a demandé si le cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé s'appliquerait aux effets indésirables sur la santé tels que la perturbation endocrinienne, les effets sur le développement neurologique et le cancer. Le commentateur a recommandé qu'une approche fondée sur le poids de la preuve qui tienne compte des données épidémiologiques, en plus des études animales in vivo, des essais de génotoxicité in vitro et des études mécanistes, soit utilisée pour évaluer le potentiel de tels effets sur la santé et pour élucider leurs mécanismes d'action. Il a en outre recommandé que les méthodes d'examen systématique et les rapports, comme il est décrit dans décrits par Rooney et coll. (2014)[12], soient utilisées dans de telles

[12] Rooney A.A., Boyles A.L., Wolfe M.S., Bucher J.R., Thayer K.A. 2014. Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. *Environ Health Perspect* 122 (7) : 711-18.

approches fondées sur le poids de la preuve afin d'assurer la transparence, la rigueur et la confiance.

Réponse de l'ARLA

Le cadre d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé s'applique à tous les paramètres de toxicité qui résultent d'un mécanisme commun de toxicité, sauf ceux dont l'origine n'est pas spécifique ou qui pourraient avoir de nombreuses causes possibles non liées. À l'heure actuelle, l'ARLA examine et utilise, au besoin, tous les types de données suggérés par le commentateur dans le cadre d'une approche fondée sur le poids de la preuve pour évaluer les effets sur la santé associés à chaque pesticide, et elle continuera d'utiliser cette approche dans le contexte des évaluations cumulatives des risques pour la santé, comme il est décrit plus en détail dans le document SPN2018-02.

L'ARLA reconnaît les avantages et les principes solides des méthodes d'examen systématique décrites dans la référence citée (Rooney et coll. 2014). En général, les principes seront suivis dans la mesure du possible pour l'évaluation des effets cumulatifs des risques pour la santé, en utilisant une approche « adaptée aux besoins ». Certains de ces principes, bien qu'ils ne soient pas formellement documentés, sont systématiquement pris en compte lors de l'évaluation des effets des pesticides sur la santé par l'ARLA, y compris plusieurs des facteurs décrits pour déterminer le niveau de confiance dans les données disponibles.

Commentaires sur la section 5 – Cadre d'évaluation des risques cumulatifs

24. Commentaire sur la description plus détaillée des types de données ou des modèles utilisés pour estimer l'exposition à chaque niveau et sur la façon dont les modèles proposés tiendront compte des nouveaux principes actifs

Les commentateurs ont demandé à l'ARLA de fournir plus de détails sur les types de données ou de modèles utilisés pour estimer l'exposition à chaque niveau et d'inclure une discussion sur l'utilisation des données de l'enquête américaine « Residential Joint Venture » (REJV) en milieu résidentiel. On s'est également inquiété de la capacité d'approfondir les estimations de l'exposition aux nouveaux principes actifs en raison du manque de données sur les profils d'emploi et la part de marché.

Réponse de l'ARLA

Les données types et les hypothèses utilisées pour évaluer les risques associés à chaque pesticide serviront également, dans une large mesure, à estimer les expositions aux fins de l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé. Cette approche s'appliquera aux évaluations des risques cumulatifs de la santé pour les nouveaux principes actifs, ainsi qu'à ceux qui sont évalués dans le cadre du processus de réévaluation. L'information sur l'exposition sera généralement tirée des données réglementaires soumises et évaluée conformément au document SPN2014-01, Paramètres des facteurs d'exposition généraux utilisés pour les évaluations de l'exposition

alimentaire, professionnelle et résidentielle. Ces données comprennent les données des essais sur le terrain réalisés par les titulaires, les estimations des résidus dans l'eau potable obtenues par modélisation, les données démographiques et alimentaires tirées de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) et les algorithmes d'exposition générique tirés des Residential Standard Operating Procedures de l'EPA.

L'estimation de l'exposition peut passer de l'utilisation de méthodes déterministes aux niveaux inférieurs à des évaluations probabilistes plus complexes aux niveaux supérieurs. Cela est décrit plus en détail dans le document SPN2018-02. Malgré le manque de données sur l'étendue de l'utilisation et sur les parts de marché pour les nouveaux pesticides, une grande partie des données citées dans le document SPN2018-02 sont utilisées comme données génériques ou de substitution pour raffiner les évaluations des risques pour tous les pesticides.

25. Commentaires sur la façon dont les modèles proposés tiendraient compte des scénarios d'exposition selon plusieurs voies

Les commentateurs suggèrent de fournir des exemples clairs d'analyses d'exposition selon plusieurs voies, assorties de recommandations, et ils ont également mentionné que l'indice de danger global (IDG) de l'EPA est une méthode supplémentaire pouvant être utilisée lorsque les facteurs d'incertitude diffèrent selon la voie.

Réponse de l'ARLA

Comme il est décrit dans le document SPN2018-02, les expositions peuvent se faire par une seule voie (p. ex., par voie orale pour l'exposition alimentaire) ou plusieurs (voie orale, cutanée et par inhalation), qui peuvent toutes varier dans le temps et l'espace. La détermination de la combinaison des expositions et des voies d'exposition est une étape importante dans l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé. La détermination des profils d'utilisation des principes actifs est nécessaire pour élaborer des scénarios d'exposition aux fins de l'évaluation (y compris la voie, la durée et la fréquence de l'exposition), de la collecte de données ou des stratégies de modélisation. La formulation du problème abordera les questions concernant la voie, la durée et la fréquence de l'exposition des populations cibles et la probabilité d'une exposition concomitante à l'intérieur des fenêtres de temps pertinentes. Si l'ARLA ne dispose pas des renseignements nécessaires pour prendre cette décision, elle les demandera à l'étape de la collecte de renseignements. Lorsqu'elle combinera les différentes voies d'exposition à plusieurs pesticides, elle utilisera des méthodes semblables à celles utilisées pour combiner les expositions selon plusieurs voies dans le cadre des évaluations individuelles des risques liés aux pesticides. Ces méthodes comprennent les approches combinées de la marge d'exposition et de l'ARI, selon le profil toxicologique du groupe de pesticides. La méthode ARI a été ajoutée au SPN2018-02.

26. Commentaires sur la nécessité d'avoir accès aux données de surveillance de l'exposition

Certains commentateurs veulent s'assurer que les programmes de surveillance canadiens ont la capacité et le financement nécessaires pour recueillir de l'information, renforcer les mécanismes

de présentation de données et coordonner les programmes afin de répondre aux besoins de l'ARLA.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA collabore avec ses partenaires pour produire et recueillir de l'information sur l'exposition aux pesticides. Cela comprend les activités de surveillance et de contrôle menées dans le cadre du PGPC, comme l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS), la surveillance des résidus alimentaires effectuée par l'ACIA dans le cadre du Programme national de surveillance des résidus chimiques, les instruments démographiques comme les Enquêtes sur la santé dans les collectivités canadiennes et les données de surveillance de la qualité de l'eau recueillies par les partenaires fédéraux, provinciaux et territoriaux. L'ARLA appuie ces activités de contrôle et de surveillance financées par l'État et s'emploie activement à formuler des recommandations sur la sélection des paramètres de contrôle. Toutefois, les aspects liés au financement et au renforcement des capacités dépassent le rôle de l'ARLA et s'inscrivent davantage dans le cadre d'initiatives du gouvernement du Canada comme le PGPC. S'il y a lieu, l'ARLA peut également recourir aux données provenant de programmes réalisés à l'étranger comme le Pesticide Data Program du département de l'Agriculture des États-Unis (USDA PDP) pour les résidus sur les aliments importés au Canada et les enquêtes NHANES des Centers for Disease Control and Prevention pour les estimations de l'apport alimentaire.

Les programmes de contrôle et de surveillance peuvent fournir des données essentielles pour affiner les estimations de l'exposition, mais il incombe aux titulaires de fournir les données requises sur la toxicologie et l'exposition pour appuyer leurs produits homologués. L'ARLA utilisera les données disponibles les plus fiables et les plus pertinentes pour étayer les évaluations des risques cumulatifs de la santé, ce qui est conforme à l'approche actuellement utilisée pour les évaluations individuelles des risques liés aux pesticides. En d'autres termes, les sources de données comprendront à la fois l'information publique et les données fournies par les titulaires.

27. Commentaires sur les critères d'identification des expositions concomitantes

Plusieurs commentateurs ont demandé des précisions sur la façon dont les expositions concomitantes seront identifiées et à quel moment du processus. Un autre commentateur a demandé que l'on définisse « l'intervalle critique » et que l'on clarifie la méthode d'évaluation de l'exposition chronique cumulative.

Réponse de l'ARLA

Les scénarios d'exposition et la probabilité d'exposition concomitante, ainsi que la détermination de la toxicité commune, seront pris en compte par l'ARLA au début du processus d'évaluation des risques cumulatifs de la santé. Aux premières étapes de cette évaluation, l'ARLA déterminera s'il y a une exposition alimentaire ou résidentielle, ou si l'exposition est limitée à des scénarios professionnels. Cette première analyse établira si l'évaluation des effets cumulatifs des risques pour la santé est nécessaire et, dans l'affirmative, si elle peut être réalisée avec la

documentation disponible pour chaque pesticide. Dans le cas des groupes dont il est question dans la documentation sur chaque pesticide, les expositions concomitantes sont évaluées en même temps que l'examen des renseignements sur l'exposition à l'appui de chaque pesticide. Dans le cas des groupes pour lesquels les évaluations seraient plus complexes, les expositions concomitantes seront déterminées, tout comme leur toxicité commune, à l'étape de l'établissement de la portée et de la formulation du problème. Cette étape représente également un point de décision où l'on détermine si une évaluation des risques cumulatifs pour la santé est nécessaire.

Le moment de l'exposition à plusieurs pesticides partageant un mécanisme commun de toxicité est un déterminant important des risques dans l'évaluation des risques cumulatifs de la santé. Les expositions concomitantes seront déterminées en fonction des données qui démontrent la temporalité de l'exposition. Les voies, les quantités, la fréquence et l'intensité de l'exposition sont toutes des facteurs dont il faut tenir compte pour déterminer la probabilité d'une exposition concomitante. Les expositions concomitantes pertinentes visent la même population dans un même laps de temps. La période d'exposition doit correspondre à la durée d'exposition pour laquelle des effets nocifs sont observés dans les études de toxicité chez l'animal. Les données toxicocinétiques et toxicodynamiques peuvent indiquer si les expositions consécutives, distinctes ou partiellement chevauchantes doivent être prises en compte dans une évaluation des risques cumulatifs de la santé. L'intervalle critique sera fondé sur les conditions d'utilisation réelles ou prévues et sera inclus dans la formulation du problème, si des renseignements sont disponibles pour faire cette détermination. Sinon, des renseignements seront demandés pour déterminer l'intervalle critique à l'étape de collecte des informations.

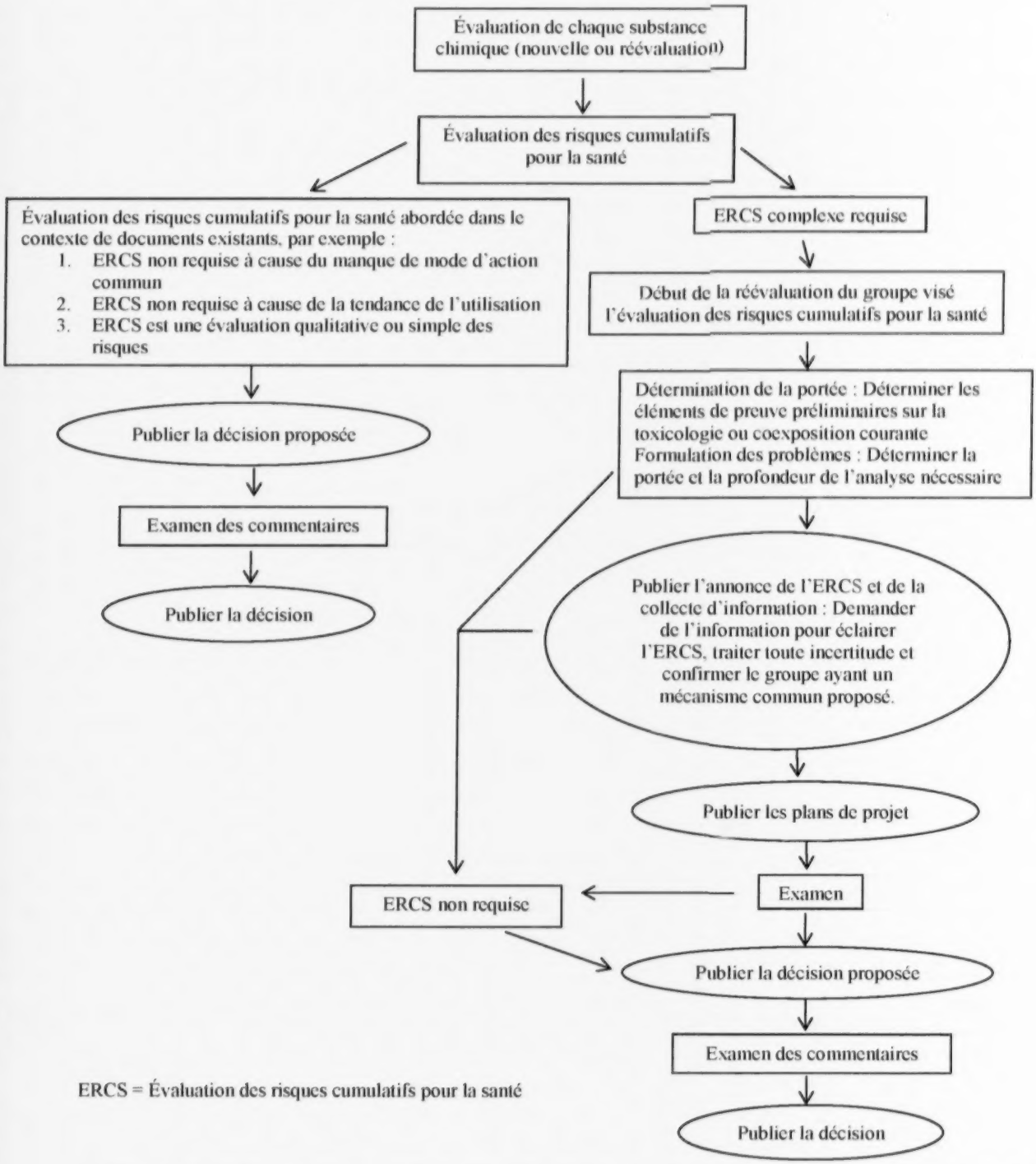
28. Commentaire sur les évaluations trop prudentes des risques

Un commentateur a recommandé de ne pas additionner les expositions provenant de trop de scénarios distincts pour l'analyse de l'exposition résidentielle au niveau préalable. Il a indiqué que l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé ne devrait pas supposer que plusieurs principes actifs ayant le même mode d'action sont appliqués simultanément aux mêmes sites au cours d'une même période.

Réponse de l'ARLA

Les évaluations des risques cumulatifs pour la santé seront axées sur les expositions qui sont susceptibles de se produire en même temps, plutôt que sur celles qui pourraient se produire en même temps. Les renseignements sur les profils d'utilisation et de co-utilisation des produits sont essentiels pour déterminer un scénario réaliste d'exposition combinée pour une population donnée et éviter la surestimation de l'exposition. Les principes d'inclusion ou d'exclusion des scénarios d'exposition, semblables à ceux utilisés dans les évaluations globales du risque (SPN2003-04), seront appliqués aux évaluations cumulatives des risques pour la santé. Comme l'ARLA tiendra des consultations sur les résultats des évaluations des risques cumulatifs de la santé, les intervenants auront l'occasion de formuler d'autres commentaires sur la probabilité d'une exposition concomitante donnée.

Annexe III Diagramme du processus d'évaluation des risques cumulatifs pour la santé



ERCS = Évaluation des risques cumulatifs pour la santé

Références

Commission européenne. 2009. State of the Art Report on Mixture Toxicity – Final Report. Study Contract No. 070307/2007/485103/ETU/D.1. En ligne à : http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf

Commission européenne. 2012. SCHER (Scientific Committee on Health and Environment Risks), SCCS (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), SCENIHR (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on the Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. En ligne à : http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf

European Food Safety Authority. 2008. Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. The EFSA Journal 2008, 704, 1-84. En ligne à : http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/705.htm

Santé Canada. 2001. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Document de principes SPN2001-01, *Guide pour identifier les pesticides qui ont un mécanisme de toxicité commun afin d'évaluer les risques pour la santé humaine*.

Santé Canada. 2003. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Document de principes SPN2003-04, *Principes généraux sur l'élaboration des évaluations globales du risque et de l'exposition*. Nº de catalogue H113-13/2003-4F-PDF

Santé Canada. 2008. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Document de principe SPN2008-01, *Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la* Loi sur les produits antiparasitaires *dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine*. Nº de catalogue H113-13/2008-1F-PDF

Santé Canada. 2017. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Projet de directive PRO2017-01, *Cadre d'évaluation des risques cumulatifs*. Nº de catalogue H113-8/2017-1F-PDF

Santé Canada, Environnement Canada. 2015. Approche proposée pour l'évaluation des risques cumulatifs suscités par certains phtalates en vertu du Plan de gestion des produits chimiques. En ligne à : https://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&n=723C9007-1

Meek, M.E., Boobis, A.R., Crofton, K.M., Heinemeyer, G., VanRaaij, M., and Vickers, C. 2011. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60: S1-S14.

Meek, M.E. 2013. International experience in addressing combined exposures: Increasing the efficiency of assessment. *Toxicology*, 313: 185-189.

Loi sur les produits antiparasitaires (S.C. 2002, ch. 28) modifiée le 28 juin 2006.

Price, P., Dhein, E., Hamer, M., Han, X., Heneweer, M., Junghans, M., Kunz, P., Magyar, C., Penning, H., and Rodriguez, C. 2012. A decision tree for assessing effects from exposures to multiple substances. *Environmental Sciences Europe*, 24: 26.

EPA des États-Unis. 2002. Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity. Office of Pesticide Programs, Washington, D.C.

EPA des États-Unis. 2015. Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis Purpose – Draft for Comment. Office of Pesticide Programs, Washington, D.C.

Glossaire

Analogue : terme générique désignant les substances chimiques dont les structures chimiques sont étroitement apparentées. Les analogues chimiques sont des substances chimiques dont la structure moléculaire est semblable ou presque identique. Ils peuvent avoir ou non des propriétés biologiques semblables ou identiques.

Action toxique : interaction entre une substance chimique donnée et des cibles biologiques qui entraîne un effet toxique.

Dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) : plus faible degré d'exposition provoquant une modification indésirable de la morphologie, du fonctionnement, de la capacité, de la croissance, du développement ou de la durée de vie d'un organe.

Dose sans effet nocif observé (DSENO) : degré d'exposition dans un organisme auquel on n'observe aucune hausse biologiquement ou statistiquement significative de la fréquence ou de la gravité d'un effet nocif.

Effet toxique : effet connu pour (ou qui devrait vraisemblablement) survenir à la suite d'une exposition à une substance chimique et dont on peut s'attendre à ce qu'il mette en péril ou affecte la qualité de vie. Exemples d'effet toxique : létalité aigüe, perte d'audition, nécrose tubulaire rénale, cardiomyopathie.

Effet toxique commun : effet toxique produit par deux ou plusieurs substances chimiques au même site anatomique ou physiologique (par exemple, même organe ou tissu).

Effet toxique cumulatif : modification nette de l'importance d'un effet toxique commun à la suite de l'exposition à deux ou plusieurs substances chimiques ayant un mécanisme d'action commun par rapport à son importance lorsqu'il est causé par n'importe quelle de ces substances chimiques prises individuellement.

Facteur de puissance relative : Rapport de la puissance toxique d'une substance chimique donnée sur celle d'une substance chimique de référence dans un groupe d'évaluation des risques cumulatifs.

Facteur d'évaluation global : Le produit des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*, qui sert à établir les valeurs de référence à utiliser dans les évaluations des risques alimentaires, globaux et cumulatifs.

Groupe ayant un mécanisme commun : ensemble de deux ou plusieurs substances chimiques provoquant un effet toxique commun chez l'humain par la même, ou essentiellement la même, séquence d'évènements biochimiques. L'origine de l'effet toxique est donc la même, ou essentiellement la même, pour chacune des substances chimiques du groupe.

Groupe d'évaluation des risques cumulatifs : regroupement de deux ou plusieurs substances chimiques aux fins de l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé.

Indice de danger : Somme des quotients de risque de chacune des substances chimiques dans un groupe d'évaluation des risques cumulatifs.

Limite inférieure de confiance de la dose de référence : dose ou concentration correspondant à un seuil de réponse prédéterminé. La dose de référence et sa limite inférieure de confiance sont toutes deux issues de la modélisation statistique des données dose-réponse.

Marge d'exposition : rapport du point de départ d'une substance chimique sur l'exposition prévue ou estimative.

Marge d'exposition cible : produit des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*, utilisé dans des évaluations des risques professionnels, en milieu résidentiel, globaux et cumulatifs.

Mécanisme de toxicité ou d'action : séquence d'évènements moléculaires aboutissant à un résultat biologique.

Mode d'action : hypothèse plausible concernant les principaux évènements mesurables par lesquels une substance chimique produit ses effets biologiques. Elle ne nécessite pas une compréhension approfondie du mécanisme d'action à l'échelle moléculaire. Pour les besoins du présent document, le mode d'action désigne les principaux évènements cytologiques et biochimiques par lesquels un pesticide est toxique chez l'humain ou des animaux de laboratoire, et non le mode d'action par lequel le pesticide est toxique pour des espèces ciblées ou visées (c'est-à-dire son action pesticide).

Voie menant à des effets nocifs : représentation linéaire des principaux évènements entre un évènement moléculaire déclencheur et un effet nocif.

Poids de la preuve : évaluation qualitative qui prend en compte la nature et la qualité des renseignements scientifiques sur une substance chimique destinée à un but précis. Une évaluation fondée sur le poids de la preuve peut comporter une analyse détaillée de plusieurs éléments de données, par exemple des données issues de plusieurs essais de toxicité, des données pharmacocinétiques et des données chimiques, de même qu'une conclusion dans laquelle une hypothèse est élaborée ou retenue parmi plusieurs hypothèses.

Point de départ : dose ou concentration d'une substance chimique utilisée en toxicologie réglementaire pour estimer les expositions tolérables pour l'humain. Le point de départ est généralement fondé sur la dose sans effet nocif observé (DSENO), la concentration sans effet nocif observé (CSENO) ou la dose de référence.

Quotient de risque : rapport de l'exposition à une substance chimique sur sa valeur de référence.

Rapport cumulatif maximal : rapport de l'indice de danger d'un groupe de substances chimiques (c'est-à-dire la somme des quotients de risque de chaque substance chimique du groupe en cause) sur le quotient de risque maximal du groupe en cause, où l'indice de danger sert à normaliser les expositions entre les substances chimiques.

Site d'action toxique : site(s) anatomique(s) et physiologique(s) où a lieu l'interaction entre la substance chimique et ses cibles biologiques qui est à l'origine de l'effet toxique.

Site de l'effet toxique : site anatomique ou physiologique spécifique (par exemple, organe ou tissu) où se produit l'effet.

Toxophore : structure ou fraction d'une substance chimique conférant une propriété toxique par une interaction avec un site moléculaire (par exemple, récepteur) dans les cellules d'un tissu ou d'un organe. Les modifications biochimiques qui en découlent perturbent les processus physiologiques du tissu ou de l'organe en question et aboutissent à un effet toxique. L'interaction entre la fraction toxophore d'une substance chimique et le site moléculaire peut être réversible ou irréversible, selon la réactivité de la substance et le site moléculaire. Dans le cas de certaines substances chimiques, la toxicité est due au métabolisme d'un substituant chimique en un toxophore. Les voies métaboliques de la toxicité sont fréquemment appelées voies de bioactivation.

Valeur de référence : La valeur de référence s'entend du point de départ (c'est-à-dire DSENO, DMENO ou LICDR) divisé par le facteur d'évaluation global (c'est-à-dire le produit des facteurs d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*).

Liste des abréviations

ACGP	Association canadienne de la gestion parasitaire
ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CARES NG	Cumulative and Aggregate Risk Evaluation System Next Generation
CSENO	concentration sans effet nocif observé
DE	dose efficace
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de la santé
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
ERCS	Évaluation des risques cumulatifs pour la santé
FI	facteur d'incertitude
FPR	facteur de puissance relative
FSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
IDG	indice de danger global
LICDR	Limite inférieure de confiance de la dose de référence
LMR	limite maximale de résidus
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
ME	marge d'exposition
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
PGPC	Plan de gestion des produits chimiques

PISSC	Programme international de la sécurité des substances chimiques
PRD	Proposed Registration Decision (Projet de décision d'homologation)
PRO	Regulatory Proposal (Projet de directive)
PRVD	Proposed Re-evaluation Decision (Projet de décision de réévaluation)
QR	Quotient de risque
RCM	Rapport cumulatif maximal
REJV	Residential Join Venture (États-Unis)
SHED	simulation stochastique de l'exposition humaine et de la dose
SPN	Science Policy Note (Document de principes)
USDA PDP	Pesticide Data Program du département de l'Agriculture des États-Unis